Excmo. Sr. Director,
Excelencias Académicas,
Señoras y Señores.

1. Antecedentes

Me ha correspondido por el protocolo estatutario académico de apertura de curso, exponerles a Vds unas palabras, que he elegido sobre: Legislación y Metodología en el Control Toxicológico de Compuestos, Resíduos y Vertidos, en la Unión Europea y por la especial implicación del farmacéutico titular, que como sanitario es responsable de velar por la calidad de las aguas.

La Historia de la **Legislación** de los **Resíduos y Vertidos** industriales, es presentada aquí en forma descriptiva, con el objetivo de que alcance a una amplia audiencia.

Para descubrir la incógnita del porqué del nexo de unión entre el **Control de Resíduos y Vertidos** con la **Legislación**, y la trascendencia de esta última, utilizaremos la Ciencia y su Historia, como definición de lo que realmente significa. El desarrollo de la investigación y la evolución del progreso científico y tecnológico hasta la actualidad, han proporcionado al hombre decenas de millones de nuevos compuestos. Algunos de ellos de potencia biológica y toxicidad acusadas, cuya existencia como resíduos y su liberación como vertidos al medio natural han significado accidentes graves y catástrofes ecológicas.

No cabe duda que para el hombre en constante progreso, la **legislación** de los **resíduos y vertidos,** comienza al observar el desafío de la **Naturaleza,** concerniente a la propia subsistencia humana, y a toda forma de vida planetaria. Entonces el hombre tiene que aplicar el derecho, la razón y la equidad para **legislar**, y defender su entorno. Es decir, trabajar para un mejor medio natural, para él y para su descendencia. Se trata de una salida digna de nuestra generación para evitar ser denigrada por las

venideras.

La **legislación** sobre Resíduos y Vertidos no se debe, a un "exagerado peligro", sino a una necesidad evidente de un deber científico, social y político. Este es otro ejemplo manifiesto, de la función y deber de una Real Academia, de difundir los temas que por su actual trascendencia tienen una importante proyección futura.

La Ciencia procede de la observación y del experimento, y asimismo de ambos la **legislación**. La **legislación** que vamos a exponer aquí, la trascribimos de los Diarios Oficiales de las Comunidades Europeas, y de las propias españolas.

2. Breve reseña histórica

Con el transcurrir del tiempo a principios del siglo XX en Estados Unidos por un escándalo de adulteración de carnes, se creó el organismo FDA (Food and Drug Administration) para velar por la correcta elaboración y comercialización de los productos principalmente para el consumo humano.

En la primera mitad del siglo XX, la adulteración de un jarabe de sulfamida con dietilenglicol, se produjeron cientos de muertes en Estados Unidos, y la FDA a partir de aquella fecha 1938, promovió la **garantía de calidad** y seguridad mediante disposiciones oficiales. Se iniciaron las exigencias analíticas para un **control de calidad de un producto.**

En el escándalo de la Talidomida hacía 1962, medicamento utilizado como hipnótico, e inductor de malformaciones durante el primer trimestre de embarazo, quedó claro la necesidad de un control de garantía de calidad de todos los productos, no solo para los medicamentos, sino también industriales a todos los niveles.

En Europa causaron impacto la explosión de gas en Flix-

burough en Inglaterra (Sadee y colaboradores, 1976), la liberación de arsénico en Manfredonia, Italia, y la liberación de dioxina en Seveso (Renzoni, 1977) por la que se publicó la Directiva de la Comisión de la Comunidad Europea de 1982, conocida desde entonces como SEVESO.

Diversas publicaciones tratan los accidentes que acaecen en las industrias (McQuaid 1989; Cassidi, 1990). La legislación americana es mucho más completa y abarca los accidentes por transporte y otros de diverso origen, revisados recientemente (Meharg, 1994). Diversos tipos de accidentes están bien descritos y revisados en la literatura científica (Teal y Howarth, 1984), así como los nucleares y los de polución marina (Coull y Chandler, 1992; Muller y Prohl, 1993).

Estos y otros accidentes promovieron la elaboración de Normas para una Correcta Fabricación (GMP, Good Manufacturing Procedures), que fueron adoptadas, impulsadas y también emitidas por la OCDE (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico) y también por la Unión Europea (U.E.). Su objetivo consiste en que todos los laboratorios interesados y los oficiales por obligación, dispongan de toda una serie de "Ensayos fisicoquímicos, toxicológicos y ecotoxicológicos" para la validación internacional de los resultados analíticos. Son las llamadas "Prácticas Correctas de Laboratorio" o GLP (Good Laboratory Procedures), que quienes no las tengan en práctica, transgreden la ley. En la Unión Europea actualmente son de obligado cumplimiento.

En todos los países comunitarios, son de aplicación las tres Directivas siguientes sobre Prácticas Correctas de Laboratorio. La directiva del Consejo 87/18/CEE del 18 de Diciembre de 1986 sobre la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas, relativas a la aplicación de los principios de prácticas correctas de laboratorio, y al control de su aplicación para las pruebas sobre las sustancias químicas. La Directiva del Consejo 88/320/CEE, de 9 de Junio de 1988, relativa a la inspección y verificación de las prácticas correctas de laboratorio, (llamadas

Buenas Prácticas de Laboratorio=BPL), que no incorpora Anexo al hacerlo la Directiva 90/18/CEE, del 18 de Diciembre de 1989, por la que se adapta al progreso técnico el Anexo de la Directiva del Consejo 88/320/CEE, sobre la inspección y verificación de las prácticas correctas de laboratorio. Estas tres Directivas han sido traspuestas al Derecho interno español, mediante el Real Decreto 82/1993 publicado en el B.O.E. del 29 de Mayo de 1993.

Recientemente en el BOE del 24/11/94 se publicó el Real Decreto 2043/1994 de 14 de octubre sobre inspección y verificación de buenas prácticas de laboratorio recogidas en el Real Decreto 822/1993 de 28 de mayo. El Real Decreto habilita el mecanismo administrativo de comunicación de laboratorios y la sistemática de inspecciones.

Toda la legislación va encaminada a un control de calidad. Podemos entender la calidad al comparar dos barcos, uno de recreo, y otro de carga; el primero significa bienestar y seguridad, en el segundo solo se dispone del necesario bienestar y calidad de vida. La calidad engloba también el concepto de seguridad, relacionado con la Medicina Preventiva y Laboral es decir:

2. 1. prevención de accidentes,
2. 2. prevención de la salud humana, y
2. 3. prevención de la salud y del bienestar animal, por la aplicación de los **métodos alternativos** principalmente "in vitro".

Otros factores influyen en la **calidad** y en la **estabilidad** de los compuestos, medicamentos, productos diversos como plaguicidas, que pueden contaminar los alimentos, influencia de factores ambientales en su degradación, la estructura química y sus excipientes para un fármaco, la oxidación y el efecto del medio para otros numerosos compuestos y materiales.

La **garantía de calidad** para los medicamentos ha sido también tema de la Pharmaceutical International Convention, que

ha señalado: "es la suma total de actividades organizadas, con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la cantidad requerida para sú uso previsto". Pero el concepto de garantía de calidad, incluye desde la elaboración y obtención del principio activo, el fármaco (Directiva 91/356/CEE), los ensayos biológicos aplicados, su control y manipulación, almacenamiento, manufactura, distribución, sus resíduos, sus vertidos al ambiente natural y su clasificación y penalización.

Toda la legislación para una garantía de calidad a nivel mundial lleva a la prevención de accidentes, al incremento de la calidad de vida, tanto para las personas y animales como de la Ecología misma.

2. 1. Prevención de Accidentes.

Los accidentes graves conocidos, como Chernobyl (Muller and Prohl 1993), Bhopal (Singh and Ghosh 1987), Seveso (Fanelli y colaboradores 1980), Sandoz (Guttinger and Stumm 1992) y el del Exxon Valdez (Shaw 1992), han hecho tomar la legislación al grado de seriedad que las circunstancias lo requerían, para evitar el impacto ecológico de otras posibles futuras catástrofes.

El impacto ecológico de estos accidentes difieren enormemente en la escala, desde la polución de extensas áreas geográficas por Chernobyl de Cs-137, Sr-90 y Y-131 (Muller y Prohl 1993), Sandoz polucionó con pesticidas 200 Km a lo largo del río Rhin (Guttinger and Stumm 1992), y el Exxon Valdez; un área de 750 Km en Alaska (Shaw 1992), hasta Seveso y Bhopal que contaminaron superficies aproximadas de 15 Km cuadrados con productos químicos muy tóxicos (Fanelli y colaboradores 1980; Singh and Ghosh 1987).

Recientemente los accidentes con productos químicos han proliferado con una gran variedad de consecuencias para el ambiente natural. Envuelven desde la síntesis, la manipulación, el almacén, el transporte y manufactura, la utilización, y en caso de

medicamentos y otros productos su ingestión, liberación al medio natural como resíduos y vertidos, y el consiguiente daño ecológico.

El grado de impacto ecológico se mide por la ecotoxicidad, su persistencia, la cantidad de producto vertido y las características físicas y biológicas de los habitats contaminados. Cada accidente es diferente, por ello los métodos y soluciones a aplicar son también diferentes, así como el **control** y la cuantificación del daño causado o que se puede inducir. Un accidente se incluye en la base de datos, después de su evaluación y **control** cuando es causa de muerte humana o lesiones, liberación de productos químicos en general a la atmósfera, y la necesidad de evacuación humana.

En la literatura científica disponemos de numerosas revisiones sobre los diversos accidentes de productos químicos, aspectos médicos, dispersión de nubes gaseosas, riesgos de la tecnología química, prevención de accidentes y su **legislación** (Bennet y colaboradores 1982; Marshall 1987; Bordeau and Green 1989; Theodore y colaboradores 1989; Murray 1990). También debemos hacer referencia de recientes desastres naturales, como el del lago Nyos en Camerún, en el que sucumbieron 1.200 personas y numerosas erupciones volcánicas en diversos países.

En un período de 5 años se han registrado 6.928 accidentes (McQuaid 1989). En ellos se vieron envueltos grandes volúmenes de productos químicos industriales (cloro, amoníaco, clorhídrico, sulfúrico) en mas del 25% de los accidentes, y en otros mas de 200 otros compuestos químicos conocidos. Del total de accidentes un 25% acaeció durante su transporte (tren, carretera, medios marítimos y conducciones o tuberías), y el 75 % ocurrieron en las plantas industriales.

El análisis de los accidentes químicos ha sido recogido por MHIDAS (Major Hazard Incident Database Service), EPA (Environment Protection Agency), AHE (Acute Hazardous Event) y MHIDAS (Major Hazard Incident Database Service (Carson and Mumford 1988).

Las **legislaciones** europea y americana se desarrollan con independencia, siempre en relación con el agravamiento de las condiciones humanas y ecológicas, como el caso de los efluentes de pesticidas y productos químicos, de la casa Sandoz de Basilea al Rhin, consiguiente a un fuego en uno de sus almacenes (Guttinger y Stumm 1992). Este hecho produjo la muerte masiva de peces e invertebrados en una longitud de 200 Km del bajo Rhin y afectó a cinco países. Las consecuencias sobre la cadena trófica de similares accidentes son difícilmente calculadas.

La **legislación** sobre Resíduos y Vertidos se basa entonces en prevenir accidentes químicos, impedir que estos ocurran, limitar y prevenir el daño en caso que acaezcan (Bennet y Wilder, 1981; La Vigna, 1989), y para ello un objetivo claro y preciso es conocer el efecto tóxico y ecotóxico de los productos químicos puros,de sus derivados y de los subproductos originados, por la interacción con los factores que definen los ecosistemas la actividad del conjunto resultante en resíduos y en posibles vertidos en el medio natural.

2. 2. Prevención de la salud humana.

2. 2. 1. Antecedentes.

Es un hecho evidente, que el hombre ya no puede abandonar libremente en la Naturaleza cualquier tipo de residuo, sino que tiene que controlar sus propias actividades para prevenir la pérdida de su propia existencia. Ya nadie duda del concepto de Ecología humana, que apenas una décadas definió la Universidad René Descartes de París: " el estudio disciplinar y sistemático de todo tipo de interacciones entre el hombre y su medio natural. Los resíduos tóxicos revierten a su punto de partida, es decir, al hombre y a las especies vivas. En el subdesarrollo tecnológico los resíduos se abandonan, se tapan y se olvidan. En el desarrollo hay que identificar sus propiedades de toxicidad y peligrosidad para tratarlos en forma correcta y poder valorar su capacidad tóxica y así posibilitar su adecuada gestión.

Por ello y de conformidad con la legislación vigente es preciso su valoración analítica-toxicológica, (identificación y

estimación del riesgo asociado a su ...) objetivo este en el que el Area de Toxicología del Instituto de Salud Carlos III puede prestar su apoyo a las diversas Comunidades Autónomas, Industrias, Instituciones diversas y países que lo necesiten y soliciten.

La identificación en los resíduos y vertidos, de sus propiedades de toxicidad y peligrosidad permiten una gestión adecuada por parte de las Instituciones competentes, pero sobre todo permite desarrollar un marco de salud preventiva para las poblaciones circundantes y el entorno más inmediato, evitando los atentados y delitos contra la salud pública.

2.2.2. Incidencia de los resíduos en la salud humana

La actividad humana y de la propia naturaleza generan una inmensa cantidad de resíduos y no siempre son conocidas sus características, las que se deben conocer de un residuo, según la Directiva 319 de 1978 de la Comunidad Europea.

TABLA I

El residuo tendrá la consideración de tóxico y peligroso si cumple alguna de las siguientes condiciones.

1.- Punto de inflamación menor o igual a 55º C

2.- Características de corrosión:
. Residuo acuoso: 12,5 $\geq$ pH $\geq$2.
. Residuo líquido que corroe más de 6,35 mm/año de acero a 55ºC.
. Por inhalación o contacto durante 15 minutos causa daño grave a tejidos humanos.

3.- Características de reactividad:
. Inestabilidad y cambios violentos sin detonación.
. Reacciona violentamente con agua.
. Forma mezclas potencialmente explosivas con agua.
. En contacto con agua o aire húmedo desprende gases inflamables y/o tóxicos.
. Contener cianuros, sulfuros y otros que, sometidos a pHs, en el rango 2-12,5 genere gases tóxicos.
. Detonar bajo fuentes energéticas de incineración si se calienta bajo confinamiento.

. Detonación o reacción explosiva en condiciones normales de presión y temperatura.

4.- Contener productos cancerígenos en más de un 0,01% de acuerdo con la IARC.

5.- Contener sustancias cancerígenas, mutagénicas o teratogénicas según el Real Decreto 2216/85 y sus posteriores modificaciones.

6.- Toxicidad, en los animales de laboratorio comunmente utilizados (según normativa comunitaria, epígrafe 2.3.)

Vía de entrada	Rata DL50	Rata o conejo DL50	Rata CL50
Oral	< 200 mg/L		
Contacto con piel		<400 mg/L	
Inhalación			2mg/L (4h)

7.- Toxicidad de los lixiviados.
< 3.000 mg/L, Photobacterium phosphoreum.
< 750 mg/L, Daphnia Magna.

Se ignoran las cantidades de resíduos totales y de naturaleza tóxica que se producen y las que de éstas son vertidas al medio natural. Pero es obvio, que incluso el cálculo más optimista (10% del total), genera un grave problema sobre nuestro sistema sanitario.

Los resíduos que son vertidos al medio natural afectan a los seres vivos y su entorno, y tienen connotaciones graves, en caso de ser tóxicos por sus efectos moleculares, bioquímicos, fisiológicos y genotóxicos (tabla 1). Las cantidades liberadas, generalmente no son suficientes para llegar a producir intoxicaciones agudas, pero la exposición a largo plazo si puede ser causa de enfermedad. En la tabla 2 se citan patologías diversas, que podrían estar en conexión con resíduos que son depositados controlada o incontroladamente al medio ambiente y que por mecanismos de transferencia ambiental entran en contacto con el ser humano.

Como ejemplo comparativo del coste sanitario, podemos señalar que solo por nefropatías químicas, inducidas por medicamentos, se gastan 3.555 millones de ECU en la Unión Europea. El

alcance económico de las diversas patologías inducidas por resíduos que son vertidos al medio natural es desconocido, pero su trascendencia debe ser enorme, y envuelve numerosos condicionantes sanitarios (Tabla III).

TABLA II

Patologías asociadas por transferencia ambiental de resíduos.
. Cáncer . Enfermedades crónicas . Nefropatías . Retrasos en el crecimiento . Infertilidad . Alergias . Alteraciones de la conducta . etc.

TABLA III

Condicionantes sanitarios
COSTE ASISTENCIAL Daño Salud ⇌ Ambiente MEDIDAS DE CONTROL PREVENTIVAS ESTABLECER . Existencia o no de riesgos . Tipo de riesgo en casos concretos . Cuantificar el riesgo PROPUESTAS DE PLANES DE ACTUACIÓN . Adecuado control . Gestión del riesgo

2. 3. Prevención de la salud animal y su cuidado.

Los procesos bioquímicos y fisiológicos son en un principio análogos en los seres humanos y en los animales, salvo en los

neuroquímicos de la inteligencia, y por lo tanto los experimentos con animales "in vivo" constituyen todavía hoy, uno de los soportes del avance científico, aunque cada vez más se sustituyen por los ensayos biológicos "in vitro". No obstante las complejas interrelaciones entre especies p.e. relaciones animal-presa, mimetismo y otras, dificultan a la hora de extrapolar los efectos al medio natural.

El paso previo de un trasplante, implantación de un nuevo marcapaso y nuevos implantes, entre otros, tendrá que ser en animales. Estos se benefician como los humanos del avance de la Ciencia. También los efectos secundarios de nuevos medicamentos tendrá que estudiarse en el animal entero, por las interacciones entre órganos (Frohberg, 1975; Wolff, 1981).

El uso justo de los animales con fines experimentales no debe regularse solamente por razones de orden económico y tecnológico (García Sacristán, 1991). El Consejo de las Comunidades Europeas ha publicado las líneas directrices relativas al alojamiento y a los cuidados de los animales. Por ello es de obligada aplicación, la Directiva del Consejo 86/609/CEE, de 24 de Noviembre de 1986, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos y la Directiva del Consejo 88/320/CEE de 7 de Junio de 1988, sobre la inspección y verificación de las prácticas correctas de laboratorio para la homologación de ensayos con el objeto de no repetirlos y utilizar menos número de animales.

Los experimentos realizados con animales en nuestro país con fines de registro farmacológico, toxicológico y algunos ecotoxicológicos, no son aceptados en otros países, mientras no se adapten nuestras instalaciones y ensayos biológicos a las Directivas Comunitarias de la Unión Europea y OCDE (García Sacristán, 1991).

La Legislación Comunitaria exige las normativas de obtención y mantenimiento de animales de experimentación, para una calidad homologada y de respuesta constante y homogénea. Esta debe ser

condición básica para cualquier investigador, no solo por la exactitud de los resultados, sino también en aras de reducir al máximo el número de animales a utilizar, evitar la repetición de experimentos, eliminar su dolor y mantener los principios éticos como en humanos (García Sacristán, 1991; Lane-Petter, 1976).

En España se ha traspuesto la Directiva 86/609 del Consejo al Derecho interno español mediante Real Decreto 223/ 1988, de 14 de Marzo y publicado en el B.O.E. nº 67 de 18 de Marzo de 1988.

3. Necesidad de controles químicos y biológicos

En los últimos años ha aumentado la cantidad y también la complejidad de la composición de los resíduos y vertidos, que no debemos olvidar son mayoritariamente mezclas complejas de sustancias químicas.

Los métodos físico-químicos son exactos y precisos siempre que se trate de un compuesto puro o mayoritario en una mezcla, sin embargo, este no es el caso de un tóxico en la Naturaleza o en una mezcla compleja de componentes, como una muestra biológica, alimentaria, efluentes industriales, etc.

Los análisis con métodos físico-químicos de las sustancias identificadas como tóxicas y/o peligrosas, y que están relacionadas en listas positivas en las respectivas reglamentaciones y directivas, son necesarios conforme a la legislación vigente en estas materias. Sin embargo los sucesos que habitualmente ocurren (mortandad de especies acuáticas, presencia de biotoxinas marinas, patologías diversas en el ser humano, contaminación de las cadenas alimentarias, etc..) son un claro exponente de que este tipo de control analítico es insuficiente.

La realidad se impone y resulta obvio pensar que no todas las sustancias potencialmente tóxicas y/o peligrosas están reflejadas en las correspondientes listas y por tanto escapan a un control efectivo, pero es que además, y esto es más trascendente, los

sinergismos y antagonismos de los productos químicos presentes en una mezcla (residuo/vertido) producen efectos diferentes, nuevos y distintos de los que producirían los compuestos químicos puros y sin posibilidad de interacción. Es evidente que estos efectos no son medibles ni observables mediante análisis físico-químicos convencionales.

Es también evidente que las sustancias no presentes en las "listas" no son identificadas porque no son "buscadas" mediante análisis. También es obvio, que no es posible realizar 100.000 análisis distintos de una sola muestra en busca de las posibles sustancias existentes (Holdate) según el inventario europeo sobre sustancias químicas existentes en los estados miembros.

En este sentido las Directivas comunitarias son claras y la legislación nacional también, cuando determinan que es necesario identificar la **toxicidad, persistencia** y **acumulación** de los compuestos mediante métodos biológicos homologados para la validación de los resultados a nivel internacional (bioensayos de toxicidad y ecotoxicidad). Esta realidad, en nuestro país no se ha aplicado, al no disponer de suficientes laboratorios capacitados, con un sistema de calidad verificado, para la realización de estos análisis toxicológicos. Solo han sido toxicológicamente evaluados alrededor de 2.000 (Directiva 67/548/CEE y adaptaciones).

No solo en el caso de resíduos vertidos, sino antes del registro y comercialización de nuevas moléculas, se deben conocer sus características fisicoquímicas y su comportamiento biológico, lo que limita su uso en caso de ser peligrosas o contaminantes por su toxicidad, persistencia y acumulación (Tabla 4).

El Area de Toxicología del Instituto de Salud Carlos III, como corresponde a su especialización, está capacitado para abordar esta labor y poder ofrecer un apoyo y servicio adecuado a las distintas Comunidades Autónomas y entes territoriales afectos por este problema en Europa y otros países.

Observamos la necesidad y trascendencia de la caracterización biológica mediante el control prospectivo y actual del material que se elimine o intente ser eliminado en el ambiente natural. Con ello encuadramos los resíduos y vertidos entre la Ciencia y la Conciencia sanitaria, para evitar caer en el desequilibrio que nos es señalado desde el concepto ecológico de su incidencia sobre la Salud-Enfermedad.

TABLA IV

Características que deben conocerse en el caso de resíduos y vertidos.

. Toxicidad

. Persistencia

. Acumulación

. Legislaciones de aplicación: Resíduos tóxicos: 78/319/CEE; Métodos toxicológicos de caracterización: 13/10/89 O.M.; Vertidos: 76/464/CEE; Ley de Aguas: Real Decreto 32/4/86.

Esta situación nos obliga a adoptar las medidas adecuadas para evitar que se presente como un callejón sin salida para generaciones futuras.

Por todo ello la OCDE y la CEE, han legislado toda una normativa para ensayos fisicoquímicos, toxicológicos y ecotoxicológicos (84/449/CEE) y (88/302/CEE)(ensayo OCDE nº 201 de 4 Abril de 1984), que aplicando unas prácticas correctas de laboratorio, permiten el control de numerosas sustancias, y la validación de los resultados. En la tabla 5 se relacionan los problemas mas frecuentes que pudieran presentarse en el caso de resíduos, por ello es indispensable la cuantificación, peligrosidad y clasificación de los resíduos y vertidos.

4. Situaciones que pueden producirse en relación a resíduos y vertidos.

La legislación señala que el productor de un residuo es el responsable de realizar los ensayos de toxicidad y peligrosidad que permitan su identificación para su posterior gestión. En este sentido los responsables del control administrativo, no deben tener más problema que el de poder interpretar los datos obtenidos de los "Ensayos Biológicos". Requiriéndose para ello una especial cualificación técnica, avalada por unos conocimientos justificados en Toxicología.

No obstante, se producen situaciones donde nos encontramos "resíduos abandonados" y "vertederos incontrolados", donde resulta extremadamente difícil conocer su origen y sus propiedades. En este caso son las autoridades responsables las que deben proceder a la identificación de propiedades tóxicas y/o de peligrosidad.

TABLA V

Problemas que pueden presentarse en el caso de resíduos.
. Resíduos abandonados
. Transporte (Resíduos no identificados)
. Vertederos incontrolados
. Resíduos almacenados en industrias
. Suelos contaminados
. Evaluación de datos

En otras situaciones se detectan "transportes que llevan resíduos ilegales" y sin etiqueta identificativa. Se puede también dar el caso de resíduos analizados en laboratorios privados de una determinada Comunidad Autónoma y país, y que son transportados para ser depositados en otra Comunidad Autónoma o país, que no tiene reconocido al laboratorio privado como laboratorio homologado y/o fiable.

La existencia de "suelos contaminados" y de "vertederos incontrolados" nos da una ligera idea sobre la magnitud del problema que se presenta a los distintos responsables administrativos.

En la labor de inspección de industrias se detectan resíduos almacenados en condiciones incontroladas y sin haber sido caracterizados en sus propiedades, con el consiguiente riesgo para los trabajadores y manipuladores de dichas instalaciones. Además es patente el riesgo ecológico de contaminación y las consecuencias ya descritas, por la posibilidad de existencia de transferencia ambiental a la cadena alimentaria, al hombre y otros seres vivos.

El vertido al medio acuático es definido como: "La introducción en las aguas interiores, superficiales, marinas territoriales, interiores del litoral y aguas subterráneas, de las sustancias enumeradas en la lista I y en la lista II del Anexo a la Directiva 76/464/CEE" que trata sobre vertidos de sustancias peligrosas al medio acúatico.

La legislación española contempla de forma similar la definición de vertido de sustancias "contaminantes" al medio acuático, y las limita a las sustancias relacionadas en las listas I y II del Anexo a dicho Real Decreto.

Los problemas originados por los vertidos a cauces acuáticos son también un claro exponente de delitos contra la salud pública. La existencia de vertidos autorizados que no cumplen las condiciones para las que fue otorgada la autorización, al provocar

toxicidad (art. 254, Ley de Aguas). La existencia de vertidos no autorizados por industrias que incluso llegan a utilizar redes de vertidos ocultas, y los problemas de vertidos accidentales, hacen necesaria una seria labor de inspección que ahora puede poseer un soporte analítico como herramienta de trabajo.

Es conocido que se han observado episodios de contaminaciones e intoxicaciones por problemas que pueden presentarse a causa de vertidos, algunos de ellos relacionados en la tabla 6, como: mortandad de especies acuáticas, contaminación de alimentos (peces, moluscos, arroz, maíz, trigo).

Los alimentos pueden estar expuestos a tóxicos que fueron vertidos incontroladamente o inconscientemente al medio natural y acuático. También se ha observado, que los sistemas de depuración de aguas (estaciones depuradoras con sistemas biológicos de lodos, fangos, etc.), no son capaces de evitar la transferencia postdepuración de sustancias químicas tóxicas de naturaleza no biodegradable y a veces de sus propios desechos. La importancia de ese "X" para la salud es realmente preocupante. Los controles biológicos (toxicidad y ecotoxicidad) postdepuración se hacen también necesarios en aguas de consumo industrial y naturalmente en las de consumo humano a fin de poseer una caraterización de los mismos y poder realizar controles. El tratamiento de aguas residuales urbanas viene recogido en la Directiva del Consejo 91/271/CEE de 21 de Mayo de 1991, y su objetivo es proteger al medio ambiente de los efectos negativos de los vertidos de dichas aguas residuales.

Resulta por tanto evidente, que es necesario poder responder a las situaciones accidentales (escapes y derrames, mortandad de especies) o situaciones incontroladas (resíduos abandonados, vertederos ilegales, etc.) y liberación de microorganismos modificados genéticamente (Directiva 90/219 y 220 /CEE, ambas publicadas en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas del 8 de Mayo de 1990). Numerosa legislación de interés farmacéutico, médico, veterinario y en Ciencias experimentales ha sido publicada

por Farmaindustria (Normativa Farmacéutica Comunitaria, 1994).

Creemos que es de suma importancia la labor de vigilancia mediante la inspección y el establecimiento de planes concretos de actuación en esa labor por parte de los entes autonómicos responsables o de aquellas otras instituciones con responsabilidades oficiales en estas materias. El Area de Toxicología del Instituto de Salud Carlos III, asume la obligación de prestar su apoyo analítico toxicológico y ecotoxicológico a las instituciones que lo acrediten. Creemos que es fundamental para una eficaz vigilancia sanitaria que se permita conocer, identificar y actuar sobre los riesgos a los que estamos sometidos por exposición directa o indirecta a través del ambiente natural.

TABLA VI

Problemas que pueden presentarse en el caso de vertidos

. Vertidos autorizados
. Vertidos no autorizados
. Vertidos accidentales
. Transferencia postdepuración
. Alimentos contaminados
. Episodios de mortandad acuática

Delitos contra la Salud Pública

5. Métodos para la evaluación, caracterización y posterior clasificación de compuestos, resíduos y vertidos.

5.1. La Directiva de la Comisión 84/449/CEE, de 25 de Abril de 1984, por la que se adapta por sexta vez, al progreso técnico la Directiva 67/548/CEE del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas.

Esta Directiva se publicó en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas, Nº L 251/1, 13/vol 17, 1984. Considera que el apartado 1, del artículo 3 de la Directiva 79/831/CEE dispone que la determinación de las propiedades fisicoquímicas, toxicidad y ecotoxicidad de las sustancias y preparados, se realice de acuerdo con los métodos previstos en el Anexo V. El texto en sustitución de este Anexo, relaciona los métodos que se basan en los trabajos y recomendaciones de los organismos internacionales competentes y en particular de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).

Parte A: Métodos homologados para la determinación de las propiedades fisicoquímicas.

A. 1. Punto de fusión/intervalo de fusión
A. 2. Punto de ebullición/intervalo de ebullición
A. 3. Densidad relativa
A. 4. Presión de vapor
A. 5. Tensión superficial
A. 6. Hidrosolubilidad
A. 7. Liposolubilidad
A. 8. Coeficiente de reparto
A. 9. Punto de inflamación
A.10. Inflamabilidad (sólidos)
A.11. Inflamabilidad (gases)
A.12. Inflamabilidad (sustancias y preparados que en contacto con el agua o con el aire húmedo, desarrollan gases fácilmente inflamables en cantidades peligrosas)
A.13. Inflamabilidad (sólidos y líquidos)
A.14. Propiedades explosivas
A.15. Autoinflamabilidad (determinación de la temperatura de autoinflamabilidad de los líquidos volátiles y de los gases).
A.16. Autoinflamabilidad (sólidos - determinación de la temperatura relativa de inflamación espontánea)
A.17. Propiedades comburentes.

Parte B: Métodos homologados para la determinación de la toxicidad.

B. 1. Toxicidad aguda - administración oral
B. 2. Toxicidad aguda - administración por inhalación
B. 3. Toxicidad aguda - administración cutánea
A. 4. Toxicidad aguda - irritación de piel
A. 5. Toxicidad aguda - irritación de los ojos
A. 6. Toxicidad aguda - sensibilización de la piel
A. 7. Toxicidad subaguda - administración oral
A. 8. Toxicidad subaguda - administración por inhalación
A. 9. Toxicidad subaguda - administración cutánea
A.10. Otros efectos: mutagénesis - prueba citogenética in vitro en mamífero
A.11. Otros efectos: mutagénesis - prueba citogenética in vivo en médula ósea de mamífero, análisis cromosómica
A.12. Otros efectos: mutagénesis - prueba del micronúcleo.
A.13. Otros efectos: mutagénesis - prueba de mutación revertida en Escherichia coli
A.14. Otros efectos: mutagénesis - prueba de mutación revertida en Salmonella thyphimurium

Parte C: Métodos homologados para la determinación de la ecotoxicidad.

C. 1. Toxicidad aguda para los peces
C. 2. Toxicidad aguda para Daphnia
C. 3. Degradación biótica: prueba "screening" OCDE modificada
C. 4. Degradación biótica: prueba AFNOR NF 90/302 modificada
C. 5. Degradación biótica: prueba Sturm modificada
C. 6. Degradación biótica: prueba en frasco cerrado
C. 7. Degradación biótica: prueba MITI modificada
C. 8. Degradación: demanda bioquímica de oxígeno
C. 9. Degradación: demanda química de oxígeno
C.10. Degradación abiótica: Hidrólisis en función del pH

5.2. La Directiva de la Comisión 88/302/CEE, del 18 de Noviembre de 1987, por la que se adapta al progreso técnico, por novena vez la Directiva del Consejo 67/548/CEE, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas, se añade al anterior Anexo V el texto con los "Ensayos Biológicos" que relaciona la presente Directiva, publicada en el Diario Oficial de las Comunidades Europeas Nº L 133, del 30 de Mayo de 1988 como siguen:

Parte B: Métodos homologados para la determinación de la toxicidad.

Toxicidad oral subcrónica: ensayo de 90 días en roedores
Toxicidad oral subcrónica: ensayo de 90 días en no roedores
Toxicidad dérmica subcrónica: ensayo de 90 días en roedores
Toxicidad subcrónica por inhalación: ensayo de 90 días en roedores
Estudio de teratogenicidad: roedores y no roedores
Ensayo de toxicidad crónica
Ensayo de carcinogénesis
Ensayo combinado de toxicidad crónica y carcinogénesis
Ensayo de reproducción en una generación
Ensayo de reproducción en dos generaciones
Toxicocinética
Ensayos de mutagénesis y detección de carcinogénesis

- Mutación génica. Saccharomyces cerevisiae
- Recombinación mitótica, Saccharomyces cerevisae
- Mutación génica de células de mamíferos in vitro
- Lesión y reparación de DNA - síntesis de DNA no programada- células de mamífero in vitro
- Ensayo in vitro de intercambio de cromátidas hermanas
- Ensayo de letalidad recesiva ligada al sexo en Drosophila melanogaster
- Ensayo de transformación de células de mamífero in vitro
- Ensayo de letalidad dominante en roedores
- Ensayo citogenético de células embrionarias de mamífero in vivo
- Ensayo de la mancha en el ratón
- Translocación hereditaria en el ratón

Parte C: Métodos homologados para la determinación de la ecotoxicidad.

Ensayo de inhibición del crecimiento de algas
Toxicidad para gusanos de tierra: Ensayo con suelo artificial
Biodegradación: Prueba Zahn-Wellens
Biodegradación: Ensayo de simulación con lodo activado
Biodegradación: Lodo activado: Prueba de inhibición de la respiración
Biodegradación. Prueba LASC modificada

6. Problemas prácticos

6. 1. Determinación de muestras.

Identificar mediante estudios toxicológicos las propiedades tóxicas de todos los diferentes compuestos y sus mezclas no es posible. La evaluación completa de una sustancia cuesta mucho dinero y mucho tiempo (2 a 5 años) y además no hay suficientes laboratorios para abordar este problema. Los comités de expertos OCDE y CEE ya han informado repetidamente en este sentido y han elaborado unas prioridades sobre los grupos de sustancias a evaluar.

Ante la "imposibilidad" de evaluar todas las sustancias existentes, se entenderá todavía una mayor imposibilidad de abordar el problema generado por las mezclas de sustancias, dado que en el caso de vertidos y resíduos, se pueden potenciar o inhibir los efectos tóxicos.

En este sentido parece que lo único racionalmente posible es exigir a cada responsable de un vertido, la realización de unas pruebas toxicológicas previas a su autorización. Este sistema sería complementario del sistema de listas actualmente existente.

6. 2. Determinación rápida de una muestra.

En caso de procedimientos de acción rápida, para evitar retrasos y proporcionar una respuesta urgente a las necesidades sociales, se pueden escoger unos ensayos para detectar la existencia de indicadores de alarma tóxica y ecotóxica en un vertido. En el caso de una respuesta inusual o acusada, entonces no se autoriza el vertido y se procede a exigir mayor número de ensayos para asegurarnos de la toxicidad de las muestras.

6. 2. 1. Plan de acción rápido

Para la derterminación de una muestra, sea de un compuesto puro, una mezcla, o residuo y vertido, se deben aplicar una serie de "ensayos biológicos" rápidos que permitan entregar unos resultados concretos aunque no fehacientes, ya que en un caso positivo, se deberían completar las determinaciones para una respuesta clara y segura. Los "ensayos biológicos" homologados que pueden aplicarse en un "plan de acción rápido" son:

1. Toxicidad sobre bacterias presentes en lodos activos de estaciones depuradoras (Ensayo OCDE)

2. Toxicidad aguda en peces (Ensayo CEE)

3. Toxicidad aguda en algas o Dapnhias (Ensayo CEE)

4. Ensayo de Mutagénesis (Test de Ames o E. coli y pruebas citogénicas (Ensayo CEE)

5. DBO/DQO (actualmente se exige)

6. Ensayo sobre lombriz de tierra (Eisenia foetida), semillas o plantas superiores (solo para vertidos sobre terreno, balsas o excavaciones (Ensayo CEE).

6. 2. 2. Nuevos "Ensayos Biológicos".

Nuevos "ensayos biológicos" rápidos y sensibles, se han puesto a punto por el Centro de MOL, Bélgica, para investigar los efectos genéticos de los agentes de polución ambiental, incluyendo los "campos electromagnéticos" y otros estímulos físicos sobre los seres vivos. Los métodos utilizados hasta ahora son más bien de larga duración y caros; por ello tenemos necesidad de otras técnicas rápidas, baratas y todavía mas sensibles y exactas.

Estos nuevos ensayos son:

a). Test Comet o de electroforesis sobre gel. Esta determinación evalúa la liberación de ADN por lesión celular, y es detectada de forma rápida y fácil, por ejemplo en sangre periférica humana. Tiene la ventaja que puede ser aplicado para cualquier organismo y tipo celular. Diversos laboratorios han comprobado que este método es mucho mas sensible que los clásicos tests citogenéticos. Además los resultados son obtenidos en el mismo día de la toma de muestras. El centro belga ha demostrado que este nuevo ensayo biológico, puede ser utilizado para la evaluación de la lesión y efectos genéticos de un tóxico y de las radiaciones tanto ionizantes como no-ionizantes, e "in vivo" como "in vitro".

b). Test con bacterias luminiscentes. El mismo centro belga de investigación tiene gran experiencia en la elaboración de un biosensor bacteriano, para detectar la presencia de agentes de polución ambiental, por ejemplo en suelos y aguas. Se dispone de una especie de bacteria E. coli que emite luminiscencia por el estímulo de agentes genotóxicos. Esta cepa de E. coli es al menos tan sensible y de fácil manejo como otros sistemas de ensayo conocidos.

7. Legislación y métodos para la clasificación de un residuo o vertido tóxico o peligroso.

7.1. Métodos para la aplicación de códigos H.

La determinación de las propiedades de peligrosidad para el hombre y el medio ambiente, para compuestos, resíduos y vertidos industriales, deberá realizarse según los criterios establecidos en la Directiva 88/379/CEE relativa a la clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos y Real Decreto de transposición.

La asignación de códigos H a una muestra analizada por diversos de los ensayos relacionados anteriormente, se realiza a través de:

a). a través del cálculo convencional con referencia a límites de concentración de una sustancia química en el residuo, detallado en la Directiva 88/379/CEE, en su art. 5, y en el Real Decreto de transposición.

b). a través de los métodos indicados en los epígrafes A, B y C del Anexo V de la Directiva 67/548/CEE y Real Decreto 2216/85, para la clasificación, envasado y etiquetado de sustancias químicas.

c). Si a través de los datos fisicoquímicos obtenidos sobre el residuo o vertido, se pueden establecer los rangos de concentración de los componentes presentes en la muestra, y sus efectos biológicos ya están claramente clasificados, no será necesario realizar pruebas toxicológicas ni ecotoxicológicas. Estas concentraciones pueden controlarse y comprobarse en las listas, que recogen las bases de datos y referencias bibliográficas internacionalmente aceptadas. En estos casos se pueden asignar automáticamente los códigos C y H, distintos de 0, del residuo o vertido en cuestión.

Se justifica la asignación de cada uno de los códigos **H** a través del Real Decreto 833/88, ya que se trata de un proceder

fundamentado científicamente, es aceptado y validado internacionalmente.

7.2. Aplicación de los códigos y sus criterios.

A partir del Anexo V de la Directiva 67/548/CEE y el Real Decreto 2216/85, se pueden asignar códigos a las muestras analizadas, que correspondan a su nivel de toxicidad, habiendo utilizado los ensayos elegidos, homologados y relacionados anteriormente.

CÓDIGOS H	PROPIEDADES
H1 y H2	Explosividad, comburencia e inflamabilidad
H4 y H8	Irritación y corrosión Esta prueba no es necesaria si el ph de la muestra a ensayar es menor de 2 o mayor de 11,5 o si resultados previos del test in vitro resultaron positivos.
H5 y H6	Nocividad y toxicidad aguda y/o crónica
H7 H10 y H11	Efectos genotóxicos Se realizan al menos dos métodos de entre los siguientes: - Citogenética in vitro - Citogenética in vivo - Ensayo del micronúcleo - Ensayo de reversión de E. coli - Ensayo de reversión de S.thyphimurium - Ensayos de mutagénesis y detección de carcinogénesis (Dir 87/302)
H9	Material infeccioso Se realiza según técnicas de identifica-

ción de microorganismos patógenos.

H12 Identificación de desprendimiento de gas

Será necesario cuando de los datos de composición se deduzca la posibilidad de este tipo de reacciones y estén tipificadas en la lista de sustancias peligrosas o en el código internacional sobre transporte de mercancías peligrosas.

Identidad química del gas

Se realiza según métodos estandarizados (NIOSH,..etc)

Toxicidad del gas

Se realiza por análisis bibliográfico
Según método B-2 Dir 67/548/CEE

H13 Toxicidad de subproductos

H14 Ecotoxicidad

Se realiza mediante evaluación de:
a/ Toxicidad sobre especies biológicas presentes en los medios naturales
b/ persistencia y/o degradabilidad del residuo.

H14a Toxicidad sobre organismos presentes en el medio natural

Se realizan al menos dos ensayos de los siguientes:
- Ensayo de inhibición de algas
- Ensayo de toxicidad aguda de Daphnia
- Ensayo de toxicidad aguda en peces

- Ensayo de toxicidad aguda en lombriz de tierra: suelo artificial.
- Inhibición de la bioluminiscencia
- Test 209 OCDE sobre inhibición de la respiración en lodos activos.

H14b Persistencia

Se realiza mediante la determinación de:
- Cociente DBO/DQO

Los métodos utilizados se encuentran descritos en la Directiva 67/548/CEE anexo V, RD. 2216/1985, Dir 78/302/CEE (DOCE L-133/3) y Anexo II O.M. 13-X-89 (BOE 10-XI-89, DIN 38-4.1.4

8. Actualización de la Legislación.

En virtud de la polución al medio de microorganismos genéticamente modificados el Consejo, según la Directiva 90/219/CEE, considerando que con arreglo al tratado, la acción de la Comunidad relativa al medio ambiente se basará en el principio de que se adoptarán acciones preventivas, y tendrá por objeto conservar, proteger y mejorar el medio ambiente y proteger la salud de las personas. En este orden de cosas, la Comunidad emite normas y medidas relativas a la evaluación y a la mejor utilización de la biotecnología con respecto al medio ambiente, ya que se trata de un ámbito prioritario de interés para todas las comunidades sociales.

El desarrollo de la biotecnología contribuye a la expansión económica de todos los estados miembros, y ello implica la utilización de microorganismos genéticamente modificados a diferentes escalas. La utilización de microorganismos modificados genéticamente debe llevarse a cabo de forma que se limiten sus posibles efectos negativos sobre la salud humana y el medio ambiente, y debe prestarse la debida atención a la prevención de accidentes y al control de los resíduos, (Directiva 90/219/CEE).

Los organismos vivos liberados en el medio ambiente, en cantidades grandes o pequeñas, de fines experimentales o de productos comerciales, pueden reproducirse en el medio natural, y atravesar fronteras nacionales, y afectar así a otros estados miembros. Principalmente sobre la salud, la existencia de emisiones o efluentes contaminados con microorganismos genéticamente modificados y por tanto con efectos de trascendencia desconocida, pueden afectar seriamente la salud y a otros seres vivos, con efectos que podrían ser irreversibles (Directiva 90/220/CEE).

La Legislación sobre: Notificación de Sustancias Nuevas y Clasificación, Envasado y Etiquetado de Sustancias Peligrosas.
en la Directiva 92/32/CEE y es clara en este sentido. Antes de comercializar una sustancia nueva, el titular de la misma debe notificarla. La notificación es un procedimiento legislado y estandarizado en la Unión Europea. Posteriormente se procede a la evaluación de la peligrosidad, la clasificación y etiquetado, y la evaluación de los riesgos. Todas las sustancias peligrosas se deben envasar y etiquetar de acuerdo con las disposiciones establecidas en las Directivas que comentamos a continuación.

La legislación sobre: Clasificación, Envasado y Etiquetado de Preparados Peligrosos. Fichas de Seguridad.
Real Decreto 1078/93, señala: Comercializar un preparado peligroso, que puede transformarse en poco tiempo en "residuo" y formar parte de un "vertido", el titular del mismo debe clasificarlo y etiquetarlo de acuerdo con los "Ensayos homologados" de la C.E. o de la OCDE reflejados en las Directivas 84/449/CEE y 88/302/-CEE, que señalan los métodos de determinación de las propiedades fisicoquímicas, de la toxicidad y de ecotoxicidad, de Directivas anteriores revisadas y adaptadas 79/831/CEE sexta enmienda de la Directiva marco 67/548/CEE.

En casos concretos de destinar un preparado peligroso para "usos profesionales" el titular deberá elaborar una ficha con los datos para la seguridad, en la que se recogerán epígrafes relacionados con el etiquetado, consejos para su uso, proceder en caso de

accidente, transporte, eliminación o higienización o neutralización de resíduos, etc., que tiene que entregarse a la Administración.

La Legislación que establece disposiciones sobre el Control de Productos Químicos disponibles, es de obligado cumplimiento el Reglamento 793/93/CEE, que delimita responsabilidades y es obligatorio para empresas químicas. En el marco del programa informático HEDSET, los industriales fabricantes o importadores de sustancias tóxicas y peligrosas, tienen que comunicar sus existencias a los Servicios de la Comisión de la Unión Europea. Deberán relacionar los datos correspondientes a su peligrosidad, cantidades existentes o producidas, utilización, etc.

Debemos señalar que en el proyecto de Ley de Responsabilidad Civil, por los Daños Causados por Productos Defectuosos. Se define la responsabilidad de los distintos eslabones de su procesamiento o elaboración (fabricante, importador, comercializador, distribuidor, manipulador, etc. Este proyecto de Ley modifica la "Ley General para la defensa de los Consumidores y Usuarios".

Es de interés conocer que los productos químicos **industriales** (pinturas, detergentes, etc.) en el mercado están controlados por el Ministerio de Industria y Energía en colaboración con las Comunidades Autónomas, mediante campañas de muestreo, para la comprobación de las exigencias de seguridad.

Finalmente el control de Productos Especialmente Reglamentados, trata sobre el Control de Comercio Exterior, doble uso, precursores de drogas y de armas químicas. Son algunos precursores de drogas, y otros compuestos (armas químicas y sus precursores), lo que implicará inspecciones y verificaciones a las plantas de fabricación y almacenamiento.

9. Epílogo

En resumén, de igual manera que cualquier error en la composición, pureza, identificación y clasificación de un medicamento, puede tener consecuencias desastrosas para la salud del enfermo, y hasta de un individuo sano; el almacenamiento de los compuestos químicos puros, los resíduos y vertidos, exigen una eliminación total de riesgos y la toma de todas las precauciones necesarias para considerar su clasificación, manejo, procesamiento o neutralización totalmente seguros para el hombre y su medios.

Este procedimiento se ha intentado seguir a lo largo de la historia moderna de la Farmacia, y de la actividad empresarial, pero muchas veces impulsado, como hemos visto al inicio de esta exposición, por accidentes que han ido jalonando la disposición de normativas cada día más complejas. Actualmente la legislación intenta minimizar los riesgos y garantizar la pureza del ambiente, el agua, los alimentos, los productos, y la vida misma.

Hemos visto como la legislación va ligada al desarrollo industrial, farmacéutico y tecnológico, pues antiguamente los medicamentos se elaboraban o preparaban "según arte", por el médico. Luego se escinde la profesión y el médico receta mientras el farmacéutico prepara, siguiendo su conocimiento y destreza en el oficio. Por ello, antes se manifestaba que el lugar del farmacéutico está al lado de su hermano, el médico, para mejorar la composición del medicamento y la pronta evolución del enfermo. Actualmente han evolucionado las actividades y las responsabilidades, todas ellas contempladas por una legislación que la ampara y penaliza.

Agradecimientos

Se agradece la información proporcionada por la Dra. M. Borregón, de la Sección de Legislación y Documentación del Centro Nacional de Alimentación. A Dña. María Gutiérrez Morcillo por el

tratamiento de la información del manuscrito, y a Dña. M. Josefa Ortega, del Servicio de Publicaciones de la Real Academia de Farmacia por la puesta a punto final del mismo.

Agradezco a los miembros del Area de Toxicología, que expreso a continuación, la convivencia, armonía y trabajo en equipo: Félix Sanz, Ana Santa María, Rosario Mancha, Ángel Fdez-Ipar, Luis de la Fuente, Manuel Alvarez Pablos, Marta Barea, Carmen Barrueco, Concepción Becerril, Alberto Conde, Agustín Delgado, Gema Díaz, Alicia Galindo, Ramón Hidalgo, María Martín, Mercedes Núñez, Isabel Orgaz, María Teresa Pollastrini, Carmen Robles, Carmen Rubio.

10. Referencias

(1) BENNETT, G.F.; WILDER, I. (1981) Evolution of hazardous material spills regulations in the United States. *J. Haz Mat.* 4: 257-269.

(2) BENNETT, G.F.; FEATES, F.S.; WILDER, I. (1982) Hazardous Materials Spills Handbook. McGraw-Hill, New York.

(3) BOURDEAU, P.; GREEN, G. (1989) Methods for assessing and reducing injury from chemical accidents. John Wiley, London.

(4) CARSON, PA.; GIGER, W.; REICHERT, P.; WANNER, O. (1988) Accidental input of pesticides into the Rhine River. *Environ. Sci. Technol.* 22:992-996.

(5) CASSIDY, K. (1990) National and international legislation on major chemical hazards In: Murray V (ed) Major Chemical Disasters-Medical Aspects of management. Royal Society of Medical Services Ltd., London, pp 23-32.

(6) COULL, BC.; CHANDLER, GT. (1992) Pollution and Meiofauna: Fidel, laboratory and mesocosm studies. *Oceanogr. Mar Biol. Ann. Rev.* 30:191/EEC.

(7) Decisión de la Comisión 85/71/CEE de 21 de Diciembre de 1984, referente a la lista de sustancias notificadas en cumplimiento de la Directiva 67/548/CEE del Consejo.

(8) Directiva de la Comisión de la Unión Europea (CEE-1982) The major-hazards of certain industrial activities. Commission of the European Communities Council Directive 82/501/EEC.

(9) Directiva Seveso de la Comisión de la Unión Europea, 1992.

(10) Directiva 91/356/CEE, del 13 de Junio de 1991, por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de medicamentos de uso humanos.

(11) Directiva del Consejo 90/219/CEE de 23 de Abril de 1990, relativa a la utilización confinada de microorganismos modificados genéticamente.

(12) Directiva del Consejo 91/271/CEE de 21 de Mayo de 1991, sobre tratamiento de aguas residuales urbanas.

(13) Directiva del Consejo 67/548/CEE de 27 de Junio de 1967 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, embalaje y etiquetado de las sustancias peligrosas.

(14) Directiva del Consejo 73/173/CEE de 4 de Junio de 1973 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas en materia de clasificación, envasado y etiquetado de preparados peligrosos (disolventes).

(15) Directiva del Consejo 76/769/CEE de 27 de Julio de 1976 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados Miembros que limitan la comercialización y el uso de determinadas sustancias y preparados peligrosos.

(16) Directiva del Consejo 78/631/CEE de 26 de Junio de 1978 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de clasificación, envasado y etiquetado de los preparados peligrosos (plaguicidas).

(17) Directiva del Consejo 75/442/CEE de 15 de Julio de 1975 relativa a los resíduos.

(18) Directiva del Consejo 78/319/CEE de 20 de Marzo de 1978 relativa a los resíduos tóxicos y peligrosos.

(19) Directiva del Consejo de 4 de amyo de 1976 relativa a la contaminación causada por determinadas sustancias peligrosas vertidas en el medio acúatico de la Comunidad.

(20) Directiva del Consejo 90/220/CEE, de 23 de Abril de 1990, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente.

(21) FANELLI, R; BERTONI, MP.; CASTELLI, MG.; CHIABRANDO, C.; MARTELLI, GP.; NOSEDA, A.; GARATTINI S, BINAGHI C, MARAZZA V, PEZZA F (1980) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzeno-p-dioxim toxic effects and tissue levels in animals from the contaminated area of Seveso, Italy. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9:569-577.

(22) FROHBERG, H. (1975) *Präklinsche Untersuchungen-Toxikologie. Arzneimit. Forsch.*, 25, 1101-1110.

(23) GUTTINGER, H. STUMM, W. (1992) Ecotoxicolgy, an analysis of the Rhine pollution caused by the Sandoz chemical accident, 1986 *Int. Sci. Rev.* 17:127-136.

(24) GARCÍA SACRISTÁN, A. (1991) Legislación actual en materia de protección del animal utilizado en experimentación en España. Monografías Técnicas, Ministerio de Sanidad y Consumo, 8,131-134.

(25) LANE-PETTER, W. (1976) The ethics of animal experimentation. *J. Med. Ethics*, 2,118-126.

(26) LA VIGNA, G. (1989) Legislation. In: Theodore L, Reynolds JP, Taylor FB (eds) Accident and Emergency Management. John Wiley Sons, New York, pp 24-54.

(27) MARSHALL, VC. (1987) Major Chemical Hazards, Ellis Horwood, Chichester.

(28) MCQUAID, J. (1989) The assessment and control of chemical accidents. In: Boudeau P, Green G (eds) Methods for assessing and reducing injury from chemical accidents, John Wiley & Sons, Chichester, pp 11-43.

(29) MEHARG, A.A. (1994) Ecological Impact of major Industrial Chemical Accidents. *Reviews Environ. Contam. Toxicol.*, 138:21-48.

(30) MULLER, H.; PROHL, G. (1993) ECOSYS-87: a dynamic model for assessing radiological consequences of nuclear accidentes. *Hilth Phys.* 64:232-252. Springer Verlag, New York, Inc.

(31) MURRAY, V. (1990) Major Chemical Disasters-Medical Aspects of Management. Royal Society of Medicine, Services Limited, London.

(32) Normativa Farmacéutica Comunitaria, volúmen II, Regulaciones Técnicas Complementarias y Normativa Diversa. Farmaindustria, Madrid, 1994.

(33) Real Decreto 2043/94 de 14 de octubre sobre inspección y verificación de

Buenas Prácticas de Laboratorio.

(34) RENZONI, A. (1971) The increasing number of environment-degrading accidents in Italy, *Environ. Conserv.* 4:21-26.

(35) Resolución del Consejo y de los Representates de los Gobiernos de los Estados Mimebros Reunidos en el seno del Consejo de 5 de Diciembre de 1990 relativa a la mejora de la prevención y del tratamiento de las intoxicaciones agudas en el ser humano.

(36) SADEE, C.; SAMUELS, DE.; O'BRIAN, TP. (1976) The characteristics of the explosion of cyclohexane at Nypro (UK) Flixburough plant on 1st June 1974. J Occup Accid 1:203-235.

(37) SHAW, DG. (1992) The Exxon Valdez oil spill: Ecological impact and social consequences. *Environ. Consev.* 19:253-258.

(38) SINGH, WM. LEDBETTER, JO. (1971) Hazards from fieres onvolving organophosphorus insecticides. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 13:468-474.

(39) TEAL, JM.; HOWARTH, RW. (1984, Oil spill studies: A review of ecological effects. *Environ. Met.* 8: 27-44.

(40) THEODORE, L.; REYNOLDS, J.; TAYLOR, FB. (1989) Accident and Emergency Management, John Wiley & Sons, New York.

(41) WOLFF H.P. (1981) Tierversuche in der Medizin. *Deutsches Ärzteblatt*, 78, 2219-2220.